

ANNEE 1974

N°

51

Pierre BOUCHER

TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES
MYELOBLASTIQUES DE L'ADULTE
PAR L'ASSOCIATION RUBIDOMYCINE
CYTOSINE - ARABINOSIDE

A PROPOS DE 21 OBSERVATIONS

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Doctorat d'Etat)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 19 DECEMBRE 1974

Président du Jury : M. le Professeur MIZON

Juges

: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur GENTIT
: M. le Professeur DELOBEL

Pierre BOUCHER

**TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES
MYELOBLASTIQUES DE L'ADULTE
PAR L'ASSOCIATION RUBIDOMYCINE
CYTOSINE - ARABINOSIDE**

A PROPOS DE 21 OBSERVATIONS

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Doctorat d'Etat)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 19 DECEMBRE 1974

Président du Jury : M. le Professeur MIZON

Juges

: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur GENTIT
: M. le Professeur DELOBEL

PIETER HOOVER

UNIVERSITY OF LEIDEN

TRAITÉMENT DES LEUCÉMIQUES AIGÜES
MYÉLOBLASTIQUES DE L'ADULTE
PAR L'ASSOCIATION RUTHÉNOGÈNE
CYTOSINE-ARABINOSIDE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION



THESE

PAR M. LE DOCTEUR EN MÉDECINE

PIETER HOOVER

PRÉSENTÉE ET SOUVERAÎNEMENT

LE 26 DÉCEMBRE 1960

PROFESSEUR DE MÉDECINE M. LE DOCTEUR HOOVER

LA BIBLIOTHÈQUE MÉDICALE
DE L'UNIVERSITÉ DE LEIDEN
A LEIDEN

A MA FEMME

dont la sollicitude et les encouragements me furent d'un
précieux secours .

A NOTRE PETIT NICOLAS

Que ce travail soit pour eux le gage de mon amour .

A MES PARENTS

Cette thèse est avant tout le résultat de
leurs sacrifices et de leur soutien sans faille .

Qu'ils trouvent ici un faible témoignage
de ma profonde affection .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545911_0017

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS .

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.P. MIZON

Professeur à Titre Personnel de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux - Chef de Service

Chevalier des Palmes Académiques .

Vous m avez accueilli avec bienveillance
dans votre service pendant plus d'un an .

Votre intégrité et vos qualités humaines
sont pour moi un exemple et j espère me montrer
digne de votre enseignement dans l'exercice de
ma profession .

Que ce travail soit le témoignage de ma
vive gratitude .

A Monsieur le Professeur J. MESSERSCHMITT

Professeur Titulaire de la Chaire d'Hématologie

Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service .

J'ai pu apprécier pendant mon stage dans
votre service votre humanisme et votre enseigne-
ment .

Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mes remerciements .

A Monsieur le Professeur Agrégé F.GENTIT

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux .

Vous avez bien voulu me manifester
votre sympathie dès le début de mes stages hospi-
taliers ; vous me l'avez prouvée par l'aide efficace
que vous m'avez apportée au cours de ce travail .

Que cette thèse soit le témoignage de ma
reconnaissance .

A Monsieur le Professeur Agrégé J.DELOBEL
Maître de Conférences Agrégé d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux .

Vous m'avez conseillé pour ce travail
et je vous en suis reconnaissant .

Je vous remercie d'avoir bien voulu être
de mes juges .

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES SERVICES HOSPITALIERS .

AUX LABORATOIRES

UPJOHN
SPECIA
ROUSSEL

qui m'ont aidé dans la recherche de la bibliographie.

SOMMAIRE

	pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
EXPERIENCE PERSONNELLE	7
I. Schéma thérapeutique	8
II. Observations personnelles	12
III. Résultats	14
DISCUSSION	30
I. Etude comparative des résultats selon les auteurs	31
II. Etude des facteurs susceptibles d'influencer la survenue d'une rémission complète .	33
III. Qualité de la rémission complète	35
IV. Traitement des rechutes	36
CONCLUSION	38
ANNEXE - RESUME DES OBSERVATIONS	41
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	I

INTRODUCTION

Les leucémies aigües myéloblastiques sont les plus redoutables des leucémies aigües .

Elles sont caractérisées par la prolifération dans les organes hématopoïétiques de cellules malignes sous la forme de myéloblastes . L'envahissement leucoblastique est pratiquement toujours massif au niveau de la moëlle osseuse .

Si l'on considère en outre la résistance des leucoblastes myéloblastiques vis à vis des divers médicaments antimitotiques , l'on conçoit bien la gravité de ces formes de leucoses aigües .

Si les leucémies aigües myéloblastiques sont relativement peu fréquentes chez l'enfant , par contre elles représentent 80 à 85 % des leucémies aigües de l'adulte . Elles sont d'autant plus fréquentes que l'âge augmente .

Il est donc bien évident , en considérant les deux critères suivants : gravité et fréquence chez l'adulte , qu'elles posent encore à l'heure actuelle un problème extrêmement grave quant aux moyens thérapeutiques et aux résultats obtenus .

Il n'est pour s'en persuader que de regarder le nombre de protocoles thérapeutiques proposés au cours de ces vingt dernières années .

Cependant , le nombre de schémas thérapeutiques semble se restreindre aujourd'hui depuis l'apparition de drogues qui paraissent plus efficaces sans pour cela arriver à des résultats comparables à ceux obtenus pour la leucémie aigüe lymphoblastique .

Pour Jean BERNARD (18) :

" les leucémies aigües myéloblastiques gardent une gravité persistante . Les meilleurs traitements ne mettent en rémission qu'un malade sur deux et ceci seulement pour huit à douze mois .

Dans les leucémies aigües myéloblastiques le choix de la chimiothérapie est actuellement subordonné aux possibilités de la réanimation hémato-logique .

La ~~durée~~ médiane de la rémission complète dépasse rarement six mois .

Si la rémission complète n'est pas observée , la médiane de survie est inférieure à un mois " .

L'accord peut être fait sur la nécessité d'un traitement d'attaque (traitement d'induction) pour obtenir une rémission complète . Celle ci obtenue, est alors institué un traitement d'entretien entrecoupé de réinductions systématiques reprenant le schéma initial du traitement d'attaque .

HISTORIQUE

Nous rappellerons très succinctement les grandes étapes de la chimiothérapie en matière de leucémie aigüe myéloblastique .

Avant 1947 , il n'existait aucun moyen thérapeutique pour contrôler l'évolution de cette maladie .

L'année 1947 marque le premier résultat positif dans le traitement des leucoses aigües grâce à l'apport de l'exsanguino-transfusion (BESSIS et BERNARD J.(14)) .

Ensuite , jusqu'en 1954 de nombreux produits sont utilisés :

- moutardés azotés
- antifoliques
- corticostéroïdes
- 6-mercaptopurine .

Dès lors quelques rémissions sont obtenues mais elles sont de courte durée .

Dans la décennie qui suit , peu de nouveaux produits sont employés . Les modifications portent sur la posologie , les modes d'administration , les combinaisons de médicaments déjà connus .

A partir de 1960 , l'apparition de nouvelles drogues vient enrichir les possibilités déjà acquises :

- méthyl-glyoxal-bis-guanyl-hydrazone en 1961
- alcaloïdes d'origine végétale et notamment la vincristine , en 1962
- une antipyrimidine : la cytosine-arabinoside , nucléoside pyrimidique hydro-soluble proche de la cytidine qui inhibe la conversion de l'acide cytidilique en acide désoxycytidilique s'incorporant dans l'A.R.N. et l'A.D.N. (3).
Son activité fut démontrée tout d'abord lors d'une expérimentation animale par EVANS et coll. (33) , puis par de nombreux essais cliniques et notamment ceux de J.BERNARD et coll. (8).
- des substances extraites de cultures de micro-organismes :
 - . la L-asparaginase efficace dans 75 à 85 % des leucémies aigües lymphoblastiques et dans 50 % des leucémies aigües myéloblastiques.
 - . la rubidomycine , découverte simultanément en France et en Italie , fut très vite employée dans le traitement des leucoses aigües myéloblastiques (10).

J.BERNARD et coll. rapportent 9 cas de rémission complète sur 14 malades , DREYFUS , 11 cas de rémission complète sur 19 malades atteints de cette maladie et traités par ce produit .

La rubidomycine , extraite de *Streptomyces coeruleorubidus* , agit en formant des complexes avec l'A.D.N. et en bloquant ainsi la synthèse de l'A.R.N.-messenger (10) .

Ainsi , au cours des années , des drogues de plus en plus efficaces sont apparues et leurs différentes associations ont permis l'obtention d'un plus grand nombre de rémissions complètes dans cette affection redoutable qu'est la leucémie aigüe myéloblastique .

EXPERIENCE PERSONNELLE

1. SCHEMA THERAPEUTIQUE

Nous rapportons ici une série de 21 malades atteints de leucémie aigüe myéloblastique , ayant tous reçu le même schéma thérapeutique comprenant un traitement d'induction poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission complète , suivi d'un traitement d'entretien entrecoupé de réinductions systématiques .

A. TRAITEMENT D'INDUCTION

Nous avons choisi le schéma proposé par CROWTHER et coll. en 1970 (26) . C'est le schéma dit " des 5 jours " . Il associe :

- RUBIDOMYCINE , 1,5 mg/ kg le premier jour .
- CYTOSINE-ARABINOSIDE , 2 mg/ kg/jour , les jours 1 à 5 .

Ces deux produits sont administrés par voie intra-veineuse : la Rubidomycine en I.V. directe dans la tubulure de la perfusion , la Cytosine-Arabinoside dans un flacon de 250 cc de sérum glucosé isotonique réglé en 5 heures .

Les cures sont séparées par 5 jours de repos thérapeutique . Elles sont répétées jusqu'à l'obtention d'une rémission complète .

La posologie indiquée par CROWTHER doit être considérée comme théorique . Pour notre part , nous avons , bien entendu , adapté les doses en fonction de critères généraux : âge du malade , état physiologique ; mais surtout de critères hématologiques : valeurs de la leucocytose , de la thrombocytose dans le sang périphérique .

Nous avons choisi ce schéma thérapeutique parce qu'il semble actuellement le plus efficace tout en ayant une toxicité relativement modérée malgré l'effet très cytopéniant de la Rubidomycine .

Les moutardes azotées , la Vincristine , les corticostéroïdes , l'Asparaginase , ont peu d'activité sur la leucose aigüe myéloblastique .

Le Méthyl glyoxal paraît efficace mais donne des effets secondaires importants , notamment en ce qui concerne les muqueuses digestives .

Cette association Rubidomycine-Cytosine-Arabinoside nous a , de plus , paru intéressante du fait de la souplesse d'emploi surtout en ce qui concerne les posologies . En effet , au cours de notre expérience , étant dans l'impossibilité technique de réaliser une réanimation hématologique par transfusions de plaquettes ou de leucocytes , nous avons été amenés à pratiquer une surveillance très stricte et à adapter , au jour le jour , les doses d'antimitotiques .

B. CRITERES DE REMISSION COMPLETE

Comme nous l'avons vu , le but du traitement d'induction est d'obtenir une rémission complète .

Le diagnostic de cette rémission complète est posé d'après des arguments cliniques et biologiques .

Arguments cliniques:

- Amélioration de l'état général avec disparition de l'asthénie et de l'anorexie , amorce d'une reprise pondérale lorsque l'amaigrissement était important .
- Courbe thermique normale , ce qui suppose la disparition des phénomènes infectieux existant éventuellement au début de la maladie .

- Disparition des signes de localisations viscérales , qu'elles soient cutanées , muqueuses , hépatiques , osseuses ou méningées .
- Disparition également des adénopathies et de la splénomégalie qui ont pu être observées à la période initiale .

Arguments biologiques :

Ce sont les plus importants puisqu'ils renseignent avec précision sur l'état sanguin et médullaire .

1° signes de rémission hématologique périphérique :

- globules rouges : l'anémie est corrigée par l'apport des transfusions de culots globulaires .
- Plaquettes : leur taux , souvent très bas avant le début du traitement , doit partiellement remonter , même sans atteindre des chiffres normaux .

En effet , l'absence de transfusions de culots plaquettaires ne nous permet pas d'arriver à un taux normal . Cependant leur nombre se normalise progressivement pendant la phase du traitement d'entretien , après un à deux mois d'évolution . Dans tous les cas , ce taux plaquettaire doit pourtant être suffisant pour stopper les phénomènes hémorragiques .

- Globules blancs : le pourcentage des polynucléaires neutrophiles par rapport au nombre des leucocytes doit être suffisant pour assurer la défense de l'organisme contre les phénomènes infectieux .

D'autre part , les examens cytologiques doivent prouver l'absence de cellules blastiques dans le sang périphérique .

2° signe de rémission centrale :

La rémission complète est affirmée en dernier lieu par l'étude du médullogramme sternal . Celui ci doit contenir moins de 5 % de myéloblastes .

En résumé :

- Guérison des signes cliniques .
- Hémogramme montrant une rémission périphérique .

- Médullogramme contenant moins de 5 % de cellules malignes ,
sont les trois critères qui nous paraissent suffisants pour affirmer la rémission complète .

C. CRITERES DE REMISSION INCOMPLETE

Les critères sont les mêmes que ceux de la rémission complète en ce qui concerne les signes cliniques et le sang périphérique ; ils n'en diffèrent que par la persistance d'un envahissement de la moëlle osseuse avec un taux de cellules blastiques supérieur à 5 % .

D. TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Dans les cas où une rémission complète peut être obtenue, un traitement d'entretien est mis en oeuvre dès l'arrêt de la dernière cure ayant abouti à la rémission .

Ce traitement associe :

- la 6-mercaptopurine (50 à 100 mg/jour)
- l'améthoptérine (20 à 40 mg intra-musculaire par semaine) .

Des cures de réinduction reprenant le schéma initial sont pratiquées systématiquement tous les mois .

E. TRAITEMENT DES RECHUTES

Nous avons traité les rechutes en reprenant le schéma initial .

D'autres médications ont été administrées à la période terminale , quand le traitement n'apportait plus la preuve d'une efficacité suffisante .

II. OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les 21 malades faisant l'objet de ce travail sont tous porteurs d'une leucose aigüe myéloblastique . Le diagnostic fut posé sur l'aspect des frottis de sang et de moëlle après coloration au MAY-GRUNWALD-GIEMSA et confirmé par les techniques cytochimiques (P.A.S. ,peroxydase). (Laboratoire d'Hématologie , Professeur J. MESSERSCHMITT - C.H.U.).

Les âges extrêmes varient de 16 à 78 ans , et se répartissent en 11 malades de moins de 65 ans et en 10 malades de plus de 65 ans .

	<u>moins de 30 ans</u>	<u>de 30 à 65 ans</u>	<u>plus de 65 ans</u>
Hommes		5	5
Femmes	2	4	5
Total	11		10

Tableau n° 1

Nous avons fait cette distinction car l'âge et l'état physiologique entraînent des modifications thérapeutiques , surtout en ce qui concerne les posologies .

Le détail de chaque observation clinique fera l'objet d'un chapitre particulier et nous nous bornerons ici à regrouper les principaux éléments cliniques et biologiques en fonction de leur fréquence .

1° Cliniques :

- syndrome hémorragique et purpura : 8 malades (obs.1,3,4,5,10,11,15,16) .
- localisations cutanées (prélèvements biopsiques effectués) : 3 malades (obs. 1,6,11) .
- adénomégalias : 8 malades (obs.2,3,6,8,11,15,18,20) .
- splénomégalie : 2 malades (obs. 6,13) .
- atteinte hépatique : 4 malades (obs. 1,6,15,20) .
- complications osseuses : ostéite : 1 malade (obs. 15)
localisations osseuses proprement dites : 1 malade (obs. 18)
douleurs ostéo-articulaires (sans lésion radiologique-ment visible) : 1 malade (obs. 1) .

Le même malade pouvant être porteur de plusieurs complications comme par exemple :

obs. 1 : douleurs scapulaires
 syndrome hémorragique
 hépatomégalie douloureuse
 lésions cutanées

obs. 11 : rectorragies
 hématodermie surinfectée

obs. 6 : localisation cutanée sur psoriasis ancien
polyadénopathies et splénomégalie
hépatomégalie avec subictère

obs. 15 : syndrome hémorragique
localisation cutanée et ostéite
hépatomégalie avec subictère
polyadénopathies

2° Biologiques :

- formes hyperleucocytaires : 6 malades (obs. 1,5,6,9,11,21).
- formes normoleucocytaires : 11 malades (obs. 2,3,4,7,8,10,13,14,15,16,17).
- formes hypoleucocytaires : 3 malades (obs.12,18,20).
- une érythro-myélose : (obs.19).

III. RESULTATS

A. RESULTATS GLOBAUX

Sur nos 21 malades , nous avons obtenu :

- 7 rémissions complètes soit 34,3 %
- 1 rémission incomplète
- 13 échecs

En fait , notre étude porte sur deux séries de malades , comme nous l'avons déjà dit :

- 11 malades de moins de 65 ans
- 10 malades de plus de 65 ans

et les résultats doivent être interprétés en fonction de l'âge .

B. MALADES DE MOINS DE 65 ANS (obs. 1 à 11)

Sur ces 11 malades , nous avons obtenu :

5 rémissions complètes (obs. 1,3,4,6,11)

6 échecs (obs. 2,5,7,8,9,10).

Pour l'ensemble des 11 malades , la moyenne de survie entre le moment du diagnostic et le décès est de 11 mois 1/2 .

1° Etude des cas de rémission complète :

Les rémissions complètes ont été obtenues à l'issue d'un traitement d'attaque mené selon le schéma de CROWTHER , adapté sur le plan posologique d'une part en fonction des données hématologiques de chaque malade , et d'autre part en raison du manque de possibilités de réanimation (absence de chambre stérile , de culots leucocytaires) et du souci constant de garder aux malades des moyens de défense corrects en évitant toute aplasie trop marquée ; les doses administrées furent généralement inférieures aux doses théoriques .

La moyenne des doses administrées est de :

0,8 mg/kg/cure pour la Rubidomycine

1,5 mg/kg/jour pour la Cytosine-Arabinoside .

Sur ces 5 malades , 3 présentaient une leucémie hyperleucocytaire avec un taux de globules blancs supérieur à 100.000 et un envahissement médullaire massif (supérieur à 95 %) (obs. 1,6,11).

1 avait une forme modérément hyperleucocytaire avec 29.400 globules blancs (obs. 3)

1 avait une forme normoleucocytaire avec 5.300 globules blancs (obs. 4).

Dans ces deux derniers cas , la moëlle osseuse était envahie à plus de 90 % .

Pour ces 5 rémissions complètes , la moyenne de durée est de 15 mois , la plus courte étant de 4 mois , et la plus longue de 18 mois .

Une rechute fut à chaque fois observée :

- dans 3 cas (obs. 1,3,4) , sous l'influence de la même chimiothérapie , nous avons obtenu une deuxième rémission complète.
- 1 malade est décédé pendant la nouvelle cure d'induction dans un tableau de défaillance cardiaque , alors que la thérapeutique restait inefficace (obs. 6) .
- 1 malade subit , depuis le mois d'août 1974 , un nouveau traitement d'induction avec adjonction de Méthyl-Glyoxal (Obs. 11) .

Il faut noter que l'une des 3 malades en deuxième rémission complète , avait une rechute purement médullaire avec localisation méningée (26 éléments blastiques par mm³ dans le liquide céphalo-rachidien) . Elle a été traitée par radiothérapie encéphalique , Cytosine-Arabinoside intra-rachidienne en 2 injections de 50 mg chacune , et par 2 cures du schéma initial . Après 3 semaines d'évolution , la malade était en rémission complète avec retour à un liquide céphalo-rachidien normal .

Les 3 malades en deuxième rémission complète ont de nouveau rechuté . 2 d'entre eux sont alors décédés par échappement à la thérapeutique et septicémie à Gram négatif (obs. 1 , 4) .

La troisième malade a eu une rémission incomplète pendant 2 mois et demi et est décédée lors d'une nouvelle flambée myéloblastique ; l'adjonction à ce moment d'une corticothérapie massive , de Méthyl-Glyoxal , d'Asparaginase n'a pas permis de juguler l'évolution .

La moyenne de survie est de 25 mois avec un malade traité depuis juin 1973 , soit 18 mois (obs. 11) .

	<u>1ère R.C.</u>	<u>2ème R.C.</u>	<u>R.I.</u>	<u>Total</u>	<u>Survie</u>
<u>obs. n°1</u>	1 mois	11 mois		12 mois	21 mois
<u>obs. n°3</u>	18 mois	4 mois	2 mois1/2	22 mois	30 mois
<u>obs. n°4</u>	13 mois	6 mois		19 mois	24 mois
<u>obs. n°6</u>	11 mois			11 mois	18 mois
<u>obs. n°11</u>	11 mois	traitement en cours			18 mois

Tableau n° 2

R.C. = rémission complète
R.I. = rémission incomplète

2° Etude des cas dont la thérapeutique fut un échec :

Une malade (obs. 2) est décédée en 3 mois avec un traitement mal suivi (refus d'hospitalisation) . Après 2 cures au cours desquelles elle a reçu 130 mg de Rubidomycine et 980 mg de Cytosine-Arabinoside , nous l'avons perdue de vue pendant 1 mois 1/2 .

Une malade (obs. 8) présentait à l'entrée dans le service un tableau clinique critique . Après 2 cures sans résultat , elle est décédée de septicémie .

Les 4 autres malades (obs. 5,7,9,10) avaient un envahissement sanguin et médullaire massif (90 à 98 %) . Les traitements ont comporté 3 , 4 , 6 et 9 cures de chimiothérapie sans résultat : persistance d'une blastose médullaire supérieure à 25 % , d'un effondrement du taux de plaquettes et des troubles de l'état général . De plus , nous sommes arrivés à une pancytopenie périphérique et les malades sont décédés de septicémie .

En conclusion : sur 11 malades

- 5 rémissions complètes de bonne qualité
- 2 échecs dont un traitement mal conduit
une malade en très mauvais état
général .
- 4 échecs de la thérapeutique .

C. MALADES DE PLUS DE 65 ANS (obs. 12 à 21)

La série porte sur 10 malades âgés de 66 à 78 ans .

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 2 rémissions complètes
- 1 rémission incomplète depuis plus de 6 mois
- 7 échecs .

1° Etude des échecs :

- Deux malades avaient une altération importante de l'état général , un envahissement médullaire et périphérique massif , avec une formule blanche normo-leucocytaire (obs. 14 et 16) .
- Un malade avait une forme hypoplasique (G.R. 2.800.000 , G.B. 3.500 , plaquettes 10.000) , un envahissement modéré (70 %) et une localisation osseuse (obs. 18) .
- Un malade (obs. 20) présentait une aplasie de la lignée blanche (800 G.B.) . Après un mois de traitement par la 6-Mercaptopurine et les corticoïdes , la leucocytose était remontée à 2.300 dont 34 % de myéloblastes . A ce moment nous reprenions le traitement habituel , mais après 2 cures , le malade était de nouveau en aplasie (600 G.B. dont 1 % de polynucléaires neutrophiles) et décédait dans un tableau septicémique .
- Les trois derniers malades présentaient des tableaux particuliers :
 - . la première (obs. 20) avait une érythromyélose et est décédée en trois semaines après 2 cures de chimiothérapie .
 - . le deuxième (obs. 21) avait subi une gastrectomie pour néoplasme six mois auparavant .La chimiothérapie avait abouti à la disparition

de la blastose périphérique mais sans rémission médullaire . Après 7 cures , une nouvelle flambée myéloblastique emportait le malade .

la troisième (obs. 12) avait une insuffisance rénale évoluant depuis deux ans . Après une seule cure , on assistait à la disparition de la blastose périphérique , mais l'insuffisance rénale s'aggravait (urée à 2,60 g , uricémie à 170 mg) .

La moyenne de survie pour ces 7 malades a été très brève : 10 semaines .

2° Etude du cas de rémission incomplète (obs. 12)

Il s'agit d'un malade de 73 ans , ayant eu un bilan pour l'apparition d'un angor d'effort . Celui ci était dû à une anémie importante (G.R. 1.920.000) Ce malade avait une forme hypoplasique (G.B. 2.500 , plaquettes 30.000) avec un envahissement médullaire et sanguin modéré (50 et 35 %) .

Après 4 cures de chimiothérapie , soit Rubidomycine 130 mg et Cytosine-Arabinoside 890 mg , nous obtenons une rémission périphérique avec persistance d'une blastose centrale à 15 % . Le traitement est maintenu et au bout de 8 cures , le malade est en bon état général , l'angor a disparu , la rémission périphérique se poursuit , alors que la moëlle osseuse reste partiellement envahie .

Le malade est traité ainsi depuis plus de six mois .

3° Etude des cas de rémission complète (obs. 15 et 17) :

Nous avons obtenu , chez les 10 malades âgés de plus de 65 ans , 2 cas de rémission complète .

. La première malade , âgée de 75 ans (obs. 17) avait un envahissement massif sur une forme légèrement hyperleucocytaire . Après 3 cures de traitement , soit Rubidomycine 180 mg et Cytosine-Arabinoside 1.300 mg , nous obtenions une rémission complète qui , malheureusement , n'a duré que deux mois , malgré deux cures de réinduction .

La rechute fut très brutale et la malade est décédée après 3 nouvelles cures .

. Le deuxième malade , âgé de 67 ans (obs. 15) présentait un syndrome hémorragique , une hépatomégalie avec subictère , un envahissement médullaire de 97 % . Pendant la phase du traitement d'induction , le malade fut opéré d'une ostéite du pied .

Après 5 cures , soit Rubidomycine 220 mg et Cytosine-Arabinoside 2.440 mg , nous assistions à une rémission complète qui s'est poursuivie 6 mois , avec la disparition complète des signes cliniques de début .

Au moment de la rechute , l'adjonction de Méthyl-Glyoxal et d'Améthoptérine n'a pas empêché le décès du malade après un mois d'évolution .

En conclusion : sur 10 malades

- 2 rémissions complètes
- 1 rémission incomplète depuis plus de 6 mois
- 7 échecs .

La moyenne de survie pour ces 10 malades est de 4,2 mois .

La moyenne de durée des rémissions complètes est de 4 mois .

La moyenne de survie pour les malades en rémission complète est de 6,5 mois .

s.	sexe	âge	état clinique	forme hématologique	envahissement	trait. attaque	durée rémission	durée évolution totale
	M	50	très altéré	hyperleucocytaire	massif	2 cures	12 mois	21 mois
	F	48	médiocre	normoleucocytaire	massif	6 cures	échec	2 mois
	F	38	médiocre	normoleucocytaire	important	4 cures	22 mois	30 mois
	F	22	médiocre	normoleucocytaire	important	6 cures	19 mois	27 mois
	F	36	médiocre	hyperleucocytaire	massif	9 cures	échec	4 mois
	M	46	très altéré	hyperleucocytaire	massif	9 cures	11 mois	18 mois
	M	37	médiocre	normoleucocytaire	important	4 cures	échec	2 mois
	F	16, 1/2	très critique	normoleucocytaire	massif	2 cures	échec	1 mois
	F	47	médiocre	hyperleucocytaire	massif	4 cures	échec	4 mois
0	M	64	médiocre	normoleucocytaire	massif	6 cures	échec	2 mois 1/2
1	M	30	très altéré	hyperleucocytaire	massif	5 cures	11 mois	depuis 18 mois

Tableau n° 3

nos.	sexe	âge	état clinique	forme hématologique	envahissement	trait. attaque	durée rémission	durée évolution totale
2	M	73	médiocre	hypoleucocytaire	modéré	3 cures	rémission péri- phérique médul. 15% bl. 6 mois	depuis 6 mois
3	F	66	médiocre	normoleucocytaire	massif	1 cure	échec	1 mois
4	F	70	médiocre	normoleucocytaire	massif	2 cures	échec	1 mois
5	M	67	très altéré	normoleucocytaire	important	5 cures	6 mois	9 mois
6	F	74	altéré	normoleucocytaire	massif	3 cures	échec	1 mois
7	F	75	altéré	normoleucocytaire	massif	3 cures	2 mois	4 mois
8	M	70	très altéré	hypoleucocytaire	important	8 cures	échec	3 mois
9	F	78	très altéré	érythromyéllose	modéré	2 cures	échec	3 semaines
10	M	70	médiocre	hypoleucocytaire	modéré	2 cures	échec	2 mois
11	M	66	très altéré	hyperleucocytaire	important	7 cures	échec	6 mois

Tableau n° 4

Nombre	Echecs	R.I.	R.C.	Moyenne de R.C.	Moyenne survie globale	Moyenne survie des R.C.
11	6		5	15 mois	11,6 mois	22 mois
10	7	1	2	4 mois	4,2 mois	6,5 mois

Moins
de
65 ans

Plus
de
65 ans

Tableau n° 5 : Résultats Thérapeutiques

D.TOLERANCE

Pour l'ensemble des malades traités , les intolérances aux produits ou les complications propres à la thérapeutique ont été rares .

1° Incidents digestifs :

Ils ont été observés dans un quart des cas : incidents à type de nausées ou de vomissements pendant ou dans les suites immédiates de la perfusion de Cytosine-Arabinoside . L'adjonction d'un antiémétique intra-veineux , une demi-heure avant le début de la perfusion , a permis de supprimer ou de diminuer notablement ces troubles digestifs ; ceux ci n'ont d'ailleurs jamais été la cause de l'arrêt du traitement .

2° Incidents cardio-vasculaires :

Nous avons noté deux décès par insuffisance cardiaque (obs. 6 et 20) .

Le premier malade (obs.6), sans antécédents cardio-vasculaires particuliers , est décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale et d'insuffisance respiratoire aiguë liée à une surinfection broncho-pulmonaire . Ce malade avait subi , quelques mois auparavant , une désobstruction artérielle ilio-fémorale en raison d'une ischémie aiguë du membre inférieur gauche dûe à un embol métastatique leucosique .

La survenue de la défaillance cardiaque ne peut être incriminée à la seule Rubidomycine . En effet , si la dose totale atteignait 1.340 mg , l'administration s'est effectuée en 18 mois et a comporté trois périodes thérapeutiques :

- traitement d'induction de 3 mois , avec 410 mg de Rubidomycine
- traitement d'entretien avec réinductions mensuelles de 11 mois et 780 mg de Rubidomycine .

- traitement de la rechute avec 150 mg de Rubidomycine en 4 mois .

La deuxième malade (obs. 20) avait des antécédents cardio-vasculaires (hypertension artérielle et angine de poitrine) et n'a reçu que 50 mg de Rubidomycine avant la survenue de la défaillance cardiaque .

Pour les autres malades , nous n'avons pas observé de modifications pathologiques notables sur les tracés électrocardiographiques répétés à intervalles réguliers .

3° Incidents cutané-muqueux

Nous n'avons pas constaté de troubles cutané-muqueux .

Une malade (obs. 8) portait des ulcérations buccales dès le début de la maladie ; elles n'ont pas été induites par la thérapeutique .

Nous avons observé quelques cas d'inflammation du tissu cellulaire-sous-cutané , au niveau des points de ponction veineuse ; ces troubles régressant d'ailleurs avec un traitement local banal (compresses chaudes alcoolisées) sans laisser de séquelles sur les trajets veineux .

4° Incidents neurologiques

Deux malades (obs. 3 et 6) ont ressenti à plusieurs reprises , quelques heures après la fin des perfusions d'antimitotiques , des douleurs à type de crampe au niveau des membres inférieurs . Nous avons en outre retrouvé, à la fin du traitement d'induction , un syndrome neurogène périphérique à type de polynévrite des membres inférieurs chez ces deux malades (troubles sensitifs

subjectifs et objectifs superficiels , aréflexie ostéotendineuse) .

La malade n° 3 a même présenté à un moment des troubles sphinctériens . Une ponction lombaire a éliminé la possibilité d'une atteinte méningée ou d'un syndrome de la queue de cheval .

Ces troubles ont disparu spontanément pendant la phase du traitement d'entretien .

5° Autres complications

Une malade (obs.13) est décédée par insuffisance rénale . Cette malade était atteinte d'une insuffisance rénale chronique depuis deux ans . Son traitement n'avait comporté qu'une seule cure , sans l'adjonction d'uricosuriques .

Pour les autres malades, même dans les formes très hyperleucocytaires (plus de 100.000 globules blancs) , nous n'avons jamais obtenu d'augmentation significative de l'uricémie et de l'urée sanguine .

6° Incidents infectieux

Les antibiotiques n'ont été utilisés que dans les cas où l'état des malades l'exigeait . Les épisodes infectieux survenant au cours de traitement ont été jugulés par l'emploi d'antibiotiques bactéricides .

Cependant , au moment de la phase terminale , ces antibiotiques sont restés inefficaces et 13 malades sur 19 sont décédés de septicémie .

7° Incidents hématologiques

Notre réanimation hématologique s'est bornée aux transfusions de sang frais ou de culots globulaires .

Nous n'avons jamais pu associer des transfusions de leucocytes et de plaquettes . C'est pourquoi notre surveillance hématologique a été particulièrement stricte .

L'anémie a été corrigée facilement par les culots globulaires avec utilisation fréquente et rapide de sang compatibilisé .

La thrombopénie est toujours importante dès le début de la maladie , inférieure ou égale à 40.000 pour 18 des 21 malades (avec une moyenne à 23.000) . Elle est surtout un moyen de suivre l'évolution hématologique puisqu'une remontée du taux plaquettaire en cours de traitement permet d'espérer une rémission à plus ou moins long terme .

Nous n'avons pas observé de décès par syndrome hémorragique externe ou cérébro-méningé . Les hémorragies présentées par les malades au moment du diagnostic (rectorragies , gingivorragies , épistaxis , purpura) se sont , dans les cas favorables , amendés avec la thérapeutique et la remontée des plaquettes .

La surveillance de la leucocytose , du pourcentage de cellules blastiques et de polynucléaires neutrophiles , nous a permis d'adapter les posologies en fonction de leur évolution .

Dans tous les cas favorables , sans préjuger de la forme initiale (hyperleucocytaire ou aplasiant) , nous sommes arrivés à une rémission complète sans aplasie trop marquée , puisque dans le cas le moins bon , la rémission a été obtenue avec une formule leucocytaire comportant 1.000 globules blancs dont 18 % de polynucléaires neutrophiles . La moyenne des leucocytes au moment de la rémission a été de 2.700 globules blancs dont 41 % de polynucléaires neutrophiles .

Cependant , dans les cas défavorables , le résultat fut une aplasie franche avec persistance d'une blastose périphérique importante ; cela explique les syndromes infectieux sévères présentés par les malades . Ces cas s'accompagnaient toujours d'un envahissement médullaire massif , supérieur à 90 % .

Sur le plan médullaire , dans tous les cas de rémission complète , nous avons assisté à une disparition de la blastose centrale . Cependant , nous avons noté des anomalies de l'érythropoïèse sous la forme d'une érythropoïèse mégaloblastique induite par la chimiothérapie . Ces anomalies ont disparu spontanément dès la phase du traitement d'entretien , après un à deux mois d'évolution .

DISCUSSION

Nous avons donc , sur notre série de 21 malades , obtenu globalement 34,3 % de rémissions complètes .

Cependant , si nous considérons les 11 malades de moins de 65 ans , nous obtenons 45,5 % de rémissions complètes .

Or , sur ces 11 malades , comme nous l'avons vu précédemment , 2 peuvent être écartés de cette statistique ; en effet , l'une présentait une telle altération de l'état général qu'elle aurait vraisemblablement échappé à toute thérapeutique et l'autre reçut un traitement très insuffisant en raison de son indiscipline .

Le résultat définitif est donc 5 rémissions complètes sur 9 malades , soit 55,5 %.

I. ETUDE COMPARATIVE DES RESULTATS SELON LES AUTEURS

Nous avons comparé nos résultats avec quelques uns de ceux parus dans la presse .

En 1973 , J.BERNARD et coll. (18) publient les chiffres suivants :

- 25 à 50 % de rémissions complètes avec une médiane dépassant rarement 6 mois , une survie médiane de 42 semaines , ceci avec des protocoles différents :
- Rubidomycine seule
- Rubidomycine et Cytosine-arabinoside en cures de 5 jours

Cytosine-arabinoside et thioguanine .

Cyclophosphamide , vincristine , cytosine-arabinoside et corticoïdes

- Y. CARCASSONNE (24) obtient 40 à 50 % de rémissions complètes avec l'association rubidomycine (2 mg/kg en 4 à 6 injections successives) et la cytosine-arabinoside (50 mg/m² toutes les 3 heures pendant 3 à 5 jours) . Leur durée ne dépasse que rarement 6 mois .

M. GOUEMAND et coll. (4) obtiennent 36 % de rémissions complètes chez des malades de moins de 50 ans avec le traitement associant cytosine-arabinoside et cyclophosphamide .

J.G. BUCHANAN et coll. (23) rapportent les résultats obtenus avec l'association cytosine-arabinoside et 6-mercaptopurine , chez 25 malades : 32 % de rémissions complètes , 16 % de rémissions incomplètes avec 4 malades âgés de plus de 65 ans . Un malade de 67 ans eut une rémission complète de 12 mois et une survie de 32,7 mois . Cependant la moyenne des rémissions complètes n'est que de 5,8 mois .

En 1970 , D. CROWTHER and coll. (26) donnent les statistiques de leur méthode de traitement sur 23 malades ; ils obtiennent 14 rémissions complètes soit environ 60 % . Les malades sont âgés de 14 à 67 ans avec une moyenne de 48 ans . Le plus âgé des malade ayant eu une rémission complète avait 58 ans . L'adjonction d'asparaginase à son schéma thérapeutique n'apporte pas d'amélioration dans la survenue d'une rémission complète . Sur les 8 échecs , 7 patients sont décédés par infection .

La moyenne des rémissions complètes est de 5 mois .

Il s'agit là de la première statistique dont le pourcentage de rémis-

sions complètes dépasse 50 % .

En 1970 , E.GLUCKMAN publie une statistique sur le pourcentage de rémissions complètes en fonction des protocoles utilisés pour le traitement ; parmi ceux-ci , on retrouve le schéma de CROWTHER avec lequel elle obtient également 60 % de rémissions .

Cette année , une publication récente de B.BRUN et coll. (21) fait état de 54 % de rémissions complètes chez des malades de moins de 70 ans . Le protocole du traitement d'induction associe la cytosine-arabinoside , pendant 5 jours (100 mg/m²/jour) , suivie de trois injections de rubidomycine (100 mg/m² /jour) . Les rémissions sont de bonne qualité , une vingtaine d'entre elles évoluent depuis plus de 16 mois . 20 malades ont fait une rechute et 9 ont obtenu une seconde rémission complète par reprise du traitement initial . Cette deuxième rémission est de courte durée (2 à 3 mois) , aucun patient n'a survécu à la deuxième rechute .

Il apparaît , au vu de ces résultats , que l'association rubidomycine-cytosine-arabinoside , quelles que soient ses modalités d'utilisation , est actuellement la plus efficace et par conséquent la plus utilisée dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques .

II. ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE D'UNE REMISSION COMPLETE

L'efficacité initiale du traitement semble dépendre de certains éléments cliniques :

- l'âge , puisque la différence des résultats semble statistiquement significative dans notre série ; les malades âgés répondent moins bien au traitement .
- la forme leucocytaire : sur les 5 malades de moins de 65 ans ayant obtenu une rémission complète , 4 avaient une forme hyperleucocytaire . Cette hyperleucocytose de départ permet d'employer des posologies plus fortes tout en retardant la survenue de l'aplasie . Ces 4 malades ont reçu de 4 à 9 cures de chimiothérapie .

Sur les 6 malades n'ayant pas obtenu de rémission , 4 avaient une forme normoleucocytaire (5 à 10.000 globules blancs) et l'aplasie étant rapidement survenue sans diminution de la blastose , les malades sont décédés de septicémie .

Par contre les résultats semblent indépendants de l'état général et de l'existence de complications viscérales . Ainsi , 4 malades (obs. 1,6,11,15) qui présentaient une altération importante de l'état général et de nombreuses localisations leucémiques (cutanées, hépatiques , spléniques) ont tout de même obtenu une rémission complète de bonne qualité .

Dans l'ensemble , nos résultats sont comparables à ceux des auteurs utilisant la même association thérapeutique puisque nous atteignons 55 % de rémissions complètes pour les personnes de moins de 65 ans . Cependant , chez les malades plus âgés , le pourcentage de rémissions complètes est nettement moins bon , puisqu'il n'est que de 27 % . A ce propos , il faut noter que dans la majorité des publications antérieures à 1971 , les personnes âgées étaient éliminées des statistiques . Certains auteurs considéraient même , comme JACQUILLAT et coll. (47) , qu'il valait mieux , après 70 ans , s'abstenir de toute thérapeutique agressive .

Or depuis 1973 , plusieurs articles ont été publiés sur les modalités thérapeutiques des sujets âgés de plus de 60 ans et atteints de leucémie aiguë myéloblastique . Il semble actuellement que tous les auteurs soient favorables à un traitement identique pour tous les malades , quel que soit leur âge .

Ainsi , P.BOIVIN et son école (12) obtiennent 50 % de rémissions complètes chez des patients de plus de 60 ans , avec un traitement associant également la rubidomycine et la cytosine arabinoside . Dans ces cas , ils insistent sur la nécessité d'une réanimation hématologique intensive (transfusions de plaquettes et de leucocytes) , et d'une désinfection intestinale et générale systématique .

Le faible pourcentage de rémissions que nous avons obtenu chez les sujets âgés est donc peut être lié à notre manque de réanimation hématologique et à l'absence d'une antibiothérapie systématique chez ces malades fragiles aux défenses amoindries .

III. QUALITE DE LA PREMIERE REMISSION COMPLETE

Elle semble peu sujette à variation quel que soit le malade , à condition que le traitement d'entretien puisse être conduit de façon stricte , c'est à dire comportant des réinductions systématiques mensuelles , et une surveillance clinique et biologique constante .

A cet effet , les malades sont revus chaque semaine à la consultation du service avec un hémogramme de contrôle , chaque mois , lors de la cure de réinduction , un bilan complet est pratiqué .

La moyenne de durée de la première rémission complète est de 8,7 mois pour l'ensemble des 7 malades avec des extrêmes allant de 2 à 18 mois.

Pour les malades de moins de 65 ans , cette moyenne est de 10,6 mois; elle est de 4 mois pour les malades de plus de 65 ans .

Un malade (obs. 1) a eu une première rémission complète de un mois . Alors que toutes les circonstances étaient réunies pour affirmer cette rémission complète , le bilan au moment de la première cure de réinduction a montré la reprise d'une blastose périphérique à 10 % ; une seule cure a suffi pour obtenir une nouvelle rémission complète qui , elle , s'est poursuivie 11 mois .

Cette évolution ultérieure semble indiquer que le diagnostic de la rémission complète initiale avait été porté de façon prématurée malgré l'étude cytologique du sang périphérique et du médullogramme sternal . A l'occasion de cette observation , il paraît raisonnable de penser qu'un seul médullogramme est insuffisant puisqu'il ne permet qu'une étude ponctuelle . Peut-être y aurait-il intérêt à multiplier les contrôles médullaires en réalisant non seulement plusieurs prélèvements mais aussi en les effectuant dans des secteurs différents . Malheureusement , il est à craindre que les malades n'acceptent pas facilement la répétition de ces actes .

IV. TRAITEMENT DES RECHUTES

Seuls deux malades eurent une deuxième rémission complète (obs. 3 et 4) après la première rechute . Ils furent traités selon le schéma initial avec respectivement 4 et 3 cures . La malade n° 4 reçut également de la cytosine-arabinoside en injections intra-rachidiennes puisqu'elle avait une localisation méningée .

Les rémissions furent de bonne qualité mais leur durée (4 et 6 mois) fut moindre que celle de la première rémission , ce qui est presque toujours le

cas .

Les malades n'ont pas survécu à une deuxième rechute .

En résumé , les deux sujets ayant obtenu une deuxième rémission complète ont eu respectivement 22 et 19 mois de rémission avec des survies de 30 et 24 mois .

Pour les cinq autres malades , malgré la répétition des cures , nous ne pûmes jamais obtenir de nouvelle rémission .

CONCLUSION

Nous avons fait état de notre expérience de traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte par l'association Rubidomycine et Cytosine-Arabinoside , selon le schéma de CROWTHER , ceci en dehors de toute possibilité de réanimation hématologique importante .

Les résultats que nous obtenons sont statistiquement comparables à ceux des autres auteurs pour les malades de moins de 65 ans malgré des posologies inférieures à celles proposées théoriquement .

Ces résultats semblent dépendre de l'âge et de la forme leucocytaire ; ils sont meilleurs chez les patients plus jeunes ayant des formes hyperleucocytaires .

Pendant la phase du traitement d'induction , les accidents infectieux ont été rares malgré l'absence d'une antibiothérapie systématique préventive . En effet , une surveillance clinique et biologique stricte nous a permis , d'une part , de déceler tout début infectieux et d'y remédier immédiatement et d'autre part d'éviter , dans la mesure du possible , l'apparition d'une aplasie trop marquée .

Nous n'avons pas observé d'accidents hémorragiques graves pendant cette même période d'induction . A ce propos , notons que certains malades avaient un taux de plaquettes très bas (inférieur à 20.000) sans pour cela présenter d'hémorragies .

Dans l'ensemble , les rémissions complètes ont été de bonne qualité , la moyenne de leur durée se situe à 15 mois . Ces résultats semblent liés à la surveillance stricte et aux modalités du traitement d'entretien avec , en particulier , les cures systématiques de réinduction .

Le traitement des rechutes n'a apporté que deux nouvelles rémissions complètes pour sept malades .

A la période terminale , l'aplasie obtenue avec la persistance d'un envahissement massif entraîne très souvent la survenue d'un accident infectieux sévère voire septicémique .

Pendant cette phase terminale , l'adjonction au traitement initial d'autres antimétabolites n'a jamais permis d'améliorer l'état sanguin .

Au terme de cette étude , nous pensons que ce schéma thérapeutique est actuellement le mieux adapté au traitement des leucémies aiguës myéloblastiques , par les résultats obtenus , par la relative sécurité d'emploi même en l'absence de possibilités réelles de réanimation hématologique .

Nous terminons en espérant que la découverte de produits nouveaux , ou les techniques mettant en oeuvre l'immunothérapie , pourront améliorer encore les résultats obtenus ces dernières années .

ANNEXE

RESUME DES OBSERVATIONS

Observation n° 1

DES... Antoine , 50 ans

Tableau d'entrée : asthénie

douleurs scapulaires

mélœna

éruption papuleuse de type hémato dermique (biopsie)

hépatomégalie débordant de trois travers de doigt .

N.F.S.

G.R. 4.200.000

G.B. 160.000 dont P.N. 2 %

Blastes 96 %

Plaquettes 80.000

M.O.S.

99 % de myéloblastes

(ponction osseuse sternale)

Traitement :

2 cures soit Rubidomycine 230 mg

Cytosine-Arabinoside 1080 mg

Apparition d'une rémission complète :

G.B. 1000 dont P.N. 18 %

Blastes 0 %

Plaquettes 140.000

M.O.S. moins de 3 %

Cette rémission va se poursuivre seulement 1 mois : lors de l'hospitalisation pour la cure systématique de réinduction , on note la réapparition d'une blastose périphérique à 10 % .

Une nouvelle cure amène une nouvelle rémission complète qui va se poursuivre 11 mois avec disparition de l'hématodermie , de l'hépatomégalie , des hémorragies et des douleurs scapulaires .

Malgré la répétition des cures lors de la deuxième rechute , nous n'obtiendrons pas de nouvelle rémission complète . Après 8 mois d'évolution , le malade est décédé au cours d'une nouvelle poussée suraiguë compliquée de septicémie .

Au total :

2 rémissions complètes , soit 12 mois

Evolution complète : 21 mois

Observation n° 2

QUI . . . Mireille , 48 ans

Tableau d'entrée : Pâleur

angor et dyspnée .

N.F.S.

G.R. 2.600.000

G.B. 16.100 dont 92 % de myéloblastes

Plaquettes 35.000

M.O.S.

98 % de myéloblastes

Traitement :

2 cures soit Rubidomycine 130 mg

Cytosine-Arabinoside 820 mg

La blastose périphérique est tombée à 26 % pour 1.700 G.B.

La malade est perdue de vue pendant 1 mois 1/2 .

Elle est réhospitalisée alors dans un état clinique très critique : escarres , syndrome abdominal aigu , syndrome infectieux sévère .

Survie : 3 mois .

Observation n° 3

DUF . . . Claudette , 38 ans

Tableau d'entrée : asthénie

purpura

polyadénomégalies

N.F.S.

G.R. 3.600.000

G.B. 29.400 dont 58 % de blastes

Plaquettes 20.000

M.O.S.

89 % de myéloblastes

Traitement :

après 6 cures soit Rubidomycine 480 mg

Cytosine-Arabinoside 1.620 mg

On assiste à une rémission complète qui va se poursuivre
18 mois.

G.B. 2.000 dont 35 % de P.N. et 0 % de blastes

Plaquettes 20.000

M.O.S. 0 % de blastes

Notons au cours de cette rémission complète , la remontée du taux de plaquettes
à 60.000 .

La première rechute :

G.B. 3.500 avec 8 % de blastes

M.O.S. 55 % de blastes

est jugulée avec 4 nouvelles cures (Rubidomycine 320 mg, Cytosine-Arabinoside 1.400 mg)

Cette deuxième rémission complète va se poursuivre 4 mois .

La deuxième rechute sera traitée en plus de l'association du schéma initial par Asparaginase et Cyclophosphamide sans résultat positif .

La malade décède après 2 mois de ce traitement dans un tableau septicémique .

Au total :

Première rémission complète de 18 mois

Deuxième rémission complète de 4 mois

Evolution totale : 2 ans 6 mois

G.R. 3.200.000

G.B. 5.400 dont 77 % de P.N.

Plaquettes 205.000

M.O.S. 0 % de blastes

Une deuxième rechute avec envahissements médullaire et sanguin massifs se révèle insensible à la thérapeutique .

Au total :

Première rémission complète de 13 mois

Deuxième rémission complète de 6 mois

Evolution totale : 2 ans 3 mois

Observation n° 6

BEN . . . René , 46 ans

Tableau d'entrée : asthénie , anorexie

amaigrissement

psoriasis ancien avec infiltration leucosique cutanée

splénomégalie

subictère

adénopathies inguinales volumineuses

N.F.S.

G.R. 2.400.000

G.B. 107.000 dont 18 % de P.N. et 65 % de blastes

Plaquettes 15.000

M.O.S.

95 % de myéloblastes

Traitement :

9 cures , soit Rubidomycine 410 mg

Cytosine-Arabinoside 4.000 mg

On obtient une rémission complète avec guérison de tous les signes cliniques
du début :

G.B. 4.400 dont 73 % de P.N.

Plaquettes 110.000

M.O.S. : 0 %

Au moment de cette rémission on découvre un syndrome neurogène des membres
inférieurs à type de polynévrite .

La rémission va durer 11 mois .

Lors de la rechute , le malade est opéré avec succès d'une thrombose aiguë d'ori-
gine métastatique de l'artère iliaque externe . Il subit ensuite une nouvelle cure ,
mais il décède dans un tableau d'insuffisance cardiaque et de surinfection bron-
cho-pulmonaire .

Au total : rémission complète de 11 mois

Evolution totale : 18 mois .

Observation n° 7

DUP . . . Roland , 37 ans

Tableau d'entrée : asthénie

amaigrissement

N.F.S.

Hb. 76 %

G.B. 5.200 dont 52 % de blastes et 13 % de P.N.

Plaquettes 30.000

M.O.S.

90 % de myéloblastes

Traitement :

4 cures soit Rubidomycine 270 mg

Cytosine-Arabinoside 3.270 mg

Persistance d'un envahissement médullaire massif , apparition d'une aplasie
(G.B. 300 , plaquettes 10.000) et décès dans un tableau septicémique .

Au total :

Echec de la thérapeutiquesurvie : 2 mois .

Observation n° 8

GRE. . . . Antoinette , 16 ans 1/2

Tableau d'entrée : état général critique

amaigrissement de 10 kg

stomatite

abcès parotidien

infection broncho-pulmonaire

N.F.S.

Hb. 43 %

G.B. 10.000 dont 1 % de P.N. et 80 % de blastes

Plaquettes 150.000

M.O.S.

90 % de myéloblastes

Traitement :

2 cures , soit Rubidomycine 140 mg

Cytosine-Arabinoside 600 mg

Décès en 1 mois , par échappement à la thérapeutique et septicémie .

Observation n° 9

NEU. . . Marie Antoinette , 47 ans

Tableau d'entrée : Asthénie

anorexie

amaigrissement

N.F.S.

G.R. 2.500.000

G.B. 70.000 dont 96 % de myéloblastes et 3 % de P.N.

Plaquettes 40.000

MOS

98 % de blastes

Traitement :

au bout de 4 cures soit Rubidomycine 200 mg

Cytosine-Arabinoside 1.600 mg

on note la disparition de la blastose périphérique mais avec persistance de la thrombopénie et des troubles de l'état général .

Le traitement est poursuivi avec 3 autres cures , mais nous arrivons à une aplasie et à une remontée du taux des cellules malignes sanguines .

Décès par septicémie .

Durée de l'évolution : 4 mois.

Observation n° 10

V . . . Paul , 64 ans

Tableau d'entrée : asthénie(pâleur
 purpuraN.F.S.

G.R. 3.150.000

G.B. 10.700 dont 11 % de P.N. et 78 % de blastes

Plaquettes 10.000

M.O.S.

98 % de myéloblastes

Traitement :

6 cures , soit Rubidomycine 190 mg

Cytosine-Arabinoside 2.340 mg

Persistance d'une blastose périphérique , d'une hypoplasie blanche et plaquettaire .

Décès par septicémie à Gram - et staphylocoque doré .

Au total : échec de la thérapeutique

survie : 2 mois 1/2

Observation n° 11

ATT . . . Mustapha , 30 ans

Tableau d'entrée : rectorragies

éruption bulleuse disséminée et surinfectée ; infiltrat leucosique (biopsie) .

N.F.S.

G.R. 1.700.000

G.B. 108.000 dont 6 % de P.N. et 86 % de blastes

Plaquettes 15.000

M.O.S.

99 % de blastes

Traitement :

5 cures soit Rubidomycine 460 mg

Cytosine-Arabinoside 3.510 mg

Obtention d'une rémission complète qui va se poursuivre 11 mois avec guérison cutanée et disparition des rectorragies .

G.R. 3.200.000

G.B. 4.100 dont 25 % de P.N.

Plaquettes 115.000

M.O.S. moins de 1 % de blastes

La rechute survient avec réapparition des signes cutanés . Un nouveau traitement est actuellement en cours depuis 4 mois , sans obtenir de nouvelle rémission , malgré l'adjonction de Méthyl-Glyoxal

Au total : rémission complète de 11 mois

survie depuis 17 mois.

Observation n° 12

MON . . . Joseph , 73 ans

Tableau d'entrée : asthénie

dyspnée et argor d'effort.

N.F.S.

G.R. 1.920.000

G.B. 2.500 dont 24 % de P.N. et 35 % de blastes

Plaquettes 30.000

M.O.S.

50 % de myéloblastes .

Traitement :

après 3 cures soit Rubidomycine 90 mg

Cytosine-Arabinoside 460 mg

La moëlle osseuse est envahie par 75 % de blastes alors que la blastose périphérique est tombée à 2 % pour 1.500 G.B.

Du fait de l'aplasie et de son âge , le malade est traité par la 6-Mercaptopurine (50 mg par jour) pendant 20 jours ; ce qui permet une remontée de la leucocytose à 3.000 G.B. Une quatrième cure est alors administrée et on arrive à une rémission périphérique .

G.B. 3.000 dont 36 % de P.N. et 0 % de blastes.

Plaquettes 280.000

La moëlle reste envahie à 10 % environ .

Depuis 6 mois , le malade est traité alternativement par la 6-Mercaptopurine , le Méthotrexate et des cures de Rubidomycine-Cytosine Arabinoside .

L'état général est excellent .

G.R. 3.860.000

G.B. 2.900 dont 36 % de P.N.

Plaquettes 225.000

Au total :

Rémission incomplète depuis 6 mois .

Observation n° 13

LER. . . Marguerite , 66 ans

Tableau d'entrée : antécédents d'hypertension artérielle

Insuffisance rénale chronique évoluant depuis 2 ans

Altération de l'état général

splénomégalie

méloena

N.F.S.

G.R. 2.950.000

G.B. 21.000 dont 16 % de P.N. et 60 % de blastes

Plaquettes 45.000

M.O.S.

90 % de myéloblastes

Traitement :

après une cure soit Rubidomycine 100 mg

Cytosine-Arabinoside 260 mg

la blastose périphérique disparaît , la moëlle osseuse ne contient plus que 10 % de cellules malignes , la splénomégalie n'est pas retrouvée à l'examen clinique .

Cependant la malade décède dans un tableau d'insuffisance rénale avec une uricémie à 170 mg et une urée sanguine à 2,60 g.

Au total : évolution en 1 mois

Observation n° 14

SWI . . . Sophie , 70 ans

Tableau d'entrée : état de mal angineux

N.F.S.

G.R. 3.800.000

G.B. 25.900 dont 1 % de P.N. et 89 % de blastes

P laquettes 35.000

M.O.S.

95 % de myéloblastes

Traitement :

après 2 cures soit Rubidomycine 60 mg

Cytosine-Arabinoside 820 mg

la malade décède dans un tableau de septicémie .

Au total , survie 1 mois .

Observation n° 15

TRI . . . Albert , 67 ans

Tableau d'entrée : syndrome hémorragique

polyadénomégalias

hépatomégalie avec ictère

plaie au pied avec pyocyaniques .

N.F.S.

G.R. 3.780.000

G.B. 7.400 dont 26 % de P.N. et 25 % de blastes .

Plaquettes 40.000

M.O.S.

97 % de myéloblastes

Traitement :

après 5 cures soit Rubidomycine 220 mg

Cytosine-Arabinoside 2.440 mg

on obtient une rémission complète .

Pendant le traitement d'induction , une intervention chirurgicale est réalisée
au niveau de l'ostéite du pied .

G.B. 1.600 dont 61 de P.N. et 0 % de blastes

Plaquettes 215.000

M.O.S. image de rémission complète .

Les signes cliniques , l'hépatomégalie et l'ictère ont disparu . La plaie du pied
est cicatrisée .

La rémission complète va se poursuivre 6 mois .

La rechute est fatale au malade avec inefficacité thérapeutique , réapparition
d'une hépatomégalie volumineuse et d'un syndrome infectieux sévère .

Au total : rémission complète de 6 moisEvolution totale : 9 mois

Observation n° 16

CAU . . . Reine , 74 ans

Tableau d'entrée : syndrome anémique et hémorragiqueN.F.S.

G.R. 3.200.000

G.B. 10.700 dont 24 % de P.N. et 64 % de blastes

Plaquettes 5.000

M.O.S.

95 % de myéloblastes

Traitement :

après 3 cures soit Rubidomycine 200 mg

Cytosine-Arabinoside 1.400 mg

on assiste à une aggravation de l'état général et sanguin , à l'apparition d'un syndrome infectieux sévère et d'une candidose .

Au total :

Evolution 1 mois .

Observation n° 18

CAN . . . Lucien , 70 ans

Tableau d'entrée : altération importante de l'état général

polyadénopathies disséminées

infection cutanée staphylococcique récidivante

localisation osseuse au niveau de la branche montante du
maxillaire droit .

N.F.S.

G.R. 2.800.000

G.B. 3.500 dont 19 % de P.N. et 64 % de blastes

Plaquettes 10.000

M.O.S.

70 % de myéloblastes

Traitement :

après 8 cures soit Rubidomycine 520 mg

Cytosine-Arabinoside 3.200 mg

on assiste à une augmentation du pourcentage des blastes dans le sang , à une
extension de la localisation osseuse .

Au total , durée d'évolution 3 mois .

Observation n° 19

PER . . . Louise , 78 ans

Tableau d'entrée : antécédents d'hypertension artérielle
altération importante de l'état général
hépatomégalie

N.F.S. G.R. 2.400 .000 dont 38 % d'érythroblastes
 G.B. 2.300 dont 12 % de P.N. et 14 % de blastes
 Plaquettes 20.000

M.O.S. : érythropoïèse mégalo-blastique
myéloblastes 40 %
il s'agit donc d'une érythromyélose .

Traitement : après 2 cures soit Rubidomycine 50 mg
Cytosine-Arabinoside 370 mg

la malade est décédée dans un tableau d'insuffisance cardiaque et de septicémie.

au total : évolution : 3 semaines .

Observation n° 20

VIG . . . Raphaël , 70 ans

Tableau d'entrée : découverte lors d'un bilan systématique .

N.F.S. G.R. 3.850.000
 G.B. 800 dont 20 % de P.N. et 20 % de blastes
 Plaquettes 185.000

M.O.S. 50 % de myéloblastes

Traitement : pendant 1 mois , le malade est traité par corticothérapie
 et 6-Mercaptopurine , ce qui permet une remontée des G.B.
 à 2.300.
 On entreprend alors le traitement classique mais après 2 cures
 on aboutit à une nouvelle aplasie (G.B. 600 dont 1 % de P.N.
 et 53 % de blastes).

Le malade décède dans un tableau septicémique .

Au total : évolution 2 mois .

BIBLIOGRAPHIE

1. ABU-ZAHRA H., CLARYSSE A., COWAN D.H., HASSELBACK R., BERGSAGEL D.E.

Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults : remission induction with a combination of cyclophosphamide, cytarabine and vincristine .

CAN. MED. ASSOC. J. 1972, 107-1073.

2. BALEMENT M., MESSERSCHMITT J., BENS J.L., QUIRET J.C., FAILLE N.

Insuffisance cardiaque aiguë après une dose modérée de rubidomycine.
SEM. HOP. PARIS, 1972 , 48, 507-510.

3. BARRY.A., DELAGE J.M.

Le traitement des leucémies aiguës .

UNION MED. CANADA , juin 1970, T.99, 1045-1054.

4. BAUTERS F., LERCHE B., SAMSOEN J., GOUDEMAND M.

Essai de traitement des leucoses aiguës myéloblastiques par l'association Cytosine-Arabinoside et Cyclophosphamide (à propos de 30 observations) .

THERAPEUTIQUE 1972 , 48, (4) , 303-308 .

5. BAYLEY C.C., GEARY G.G., ISRAELS M.C.G., WHITTAKER J.A., BROWN H.J., WEATHERALL D.J.

Cytosine-arabinoside in the treatment of acute myeloblastic leukaemia.

LANCET 1971, 7712 , 1268.

6. BERNARD J. et coll.

Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de 300 observations) .

NOUV. REV. FRANC. HEMAT., 1963 , 2 , 195-222 .

7. BERNARD J., BOIRON M., MANUS A., LEVY J.P., LELLOUCH J.
Factors influencing survival time in patients with acute leukaemia.
NAT. CANCER.INST. MONOGR. 1964 , 15 , 359 .

8. BERNARD J. et coll.
Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës :
la cytosine-arabinoside .
PRESSE MED. 1966 , 74 , 799-802.

9. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., NAJEAN Y., SELIGMAN M.
TANZER J., WEIL M.
Traitement actuel des leucémies aiguës .
PRESSE MED. 1966 , 74 , 24 , 1241-1245.

10. BERNARD J.
La rubidomycine .
ACT. HEM. , p 3 , Masson et Cie , Edit. PARIS 1968 .

11. BERNARD J., JACQUILLAT C., BOIRON M., WEIL M., GEMON
ISRAELS M.G.C. , DELOBEL J.
Essai de traitement par un dérivé semi-synthétique de la daunorubi-
cine : 22050 R.P.
NOUV. PRESSE MED. sept. 1972 , I, 2149-2152.

12. BERNARD J., GARBAZ M., KAHN A., HAKIM J., AMAR M., BOIVIN P.
Le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique chez les sujets
âgés de plus de 60 ans .
NOUV. PRESSE MED. 1974 , 3 , 26 , 1653 .

13. BERNARDON A., ZITTOUN R., BILSKI-PASQUIER G. , BOUSSER J.
A propos de 27 observations, les leucémies myélomonocytaires
subaiguës .
ANN. MED. INTERNE , mai 1972 , 123 , 5 , 449-458 .

14. BESSIS , BERNARD J.
Remarquables résultats du traitement par exanguino-transfusion
d'un cas de leucémie aiguë .
BULL. SOC. MED. HOP. PARIS , 1947 , 63 , 871-876 .

15. BODEY J.P., RODRIGUEZ V., HART J., FREIREICH E.J.
 Therapy of acute leukaemia with combination of cytosine-arabioside and cyclophosphamide .
 CANCER CHEMOTHERAPY , august 1970 , 1 , 54 , n° 4.

16. BOGGS D.R. , WINTROBE M.M. , CARTWRIGHT G.E.
 The acute leukaemia : analysis of 322 cases and review of the literature .
 MED. BALTIMORE , 1962 , 41 , 163 .

17. BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., TANZER J., LEVY D., SULTAN C. BERNARD J.
 Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leukaemia .
 LANCET 1969 , 1 , 330.

18. BOIRON M., BUSSEL A., JACQUILLAT C., WEIL M., BERNARD J.
 Traitement des leucémies aiguës .
 REV. PRAT. janvier 1973 , 23 , 3 , 219-227.

19. BOIVIN P., KAHN A., HAKIM J., AMAR M.
 Faut-il traiter les leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé ?
 NOUV. PRESSE MED. 1972 , 1 , 1161.

20. BRINCKER H.
 Treatment of acute myeloïd leukaemia with cytosine-arabioside and daunomycin in combination .
 SCAND. J. HAEMAT. 1972 , 9 , 657 .

21. BRUN B., ROCHANT H. , GLUCKMAN E., REYES F., DREYFUS B.
 Thérapeutique de la leucémie aiguë myéloblastique .
 NOUV. PRESSE MED. 1974 , 3 , 6 , 291 .

22. BUCHANAN J.G.
 Cytosine-arabioside therapy for acute myeloïd leukaemia in adults.
 NEW-ZEALAND MED. J. , sept. 1971 , 74 , 472 , 153-159 .

23. BUCHANAN J.G., MATHEWS J.R.D., DIVISON J.G., GRIGOR R.R., CASEY T.P.
 Treatment of acute myeloïd leukaemia of adults with cytosine-arabioside in combination with 6-mercaptopurine.
 CANCER , oct. 1973 , 32 , 4 , 789-795 .

24. CARCASSONNE Y.

Le traitement des leucémies aiguës .

CAHIERS de MEDECINE , 1973 , 14 , 12 , 977-982 .

25. CAREY R.W.

Comparative study of cytosine-arabinoside therapy alone and combined with thioguanine , mercaptopurine or daunomycine in acute myelocytic leukaemia .

PROC. AMER. ASS. CANCER RES. 1970 , 11 , 157 .

26. CROWTHER D., BATEMAN C.J.T., VARTAN C.P., WHITEHOUSE J.M.A., MALPAS J.S., HAMILTON FAIRLEY G., Sir RONALD BODLEY SCOTT .

Combination therapy using L-asparaginase , daunomycine and cytosine-arabinoside in the treatment of adults with acute myelogenous leukaemia. BRITISH MED. J. , nov. 1970 , 4 , 513-517 .

27. CROWTHER D. , SCOTT R.B. , HAMILTON FAIRLEY G. , BATEMAN C.J.T. , MALPAS J.

Cytosine-arabinoside in the treatment of acute myeloblastic leukaemia. XIII INTERNATIONAL CONGRESS OF HAEMATOL. MUNICH , 1970.

28. CROWTHER D.

Treatment of acute myelogenous leukaemia in adults .

BRITISH J. HAEMATOL. 1971 , 21 , 360-361 .

29. DAMESHEK W., NECHELES T.F., FINKEL H.E.

Survival in myeloblastic leukaemia of adults .

NEW ENGL. J. MED. 1966 , 275 , 700 .

30. DEBRAY J., KRULIK M.

La leucémie aiguë des gens âgés .

GAZ. MED. FRANC. 1971 , 78 , 19 , 14 , 5 .

31. DREYFUS B. et coll.

Sur le traitement d'attaque par la rubidomycine de 19 cas de leucémie aiguë myéloblastique .

PRESSE MED. 1968 , 76 , 55-57 .

32. ELLISON R.R., HOLLAND J.F., WEIL M., JACQUILLAT C., BOIRON M., BERNARD J., SAWITSKY A., ROSNER F., GUSOFF B., SILVER R.T., KARANAS A., CUTTNER J., SPURR C.L., HAYES D.M., BLOM J., LEONE L.A., HAURANI F., KYLE R., HUTCHISON J.L., FORCIER R.J., MOON J.H.
Arabinosyl-cytosine : a useful agent in the treatment of acute leukaemia in adults .
BLOOD 1968 , 32 , 507-523 .
33. EVANS J.S. and coll.
Antitumor activity of I.B.D. arabino-furanosyl-cytosine hydrochloride .
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1961 , 106 , 350-353 .
34. FIERE D., BRYON P.A., BARTHE J., GUYON J.M., VIALA J.J., REVOL L., CROIZAT P.
Leucémie aiguë , bilan et perspectives thérapeutiques .
LYON MED. 1969 , 22 , 1115-1131 .
35. FIERE D.
Quelques aspects de la leucémie aiguë myéloblastique .
LYON MED. 1971 , 7 , 3 , 187-193 .
36. FIERE D. , BRYON P.A., GUYON J.M., REVOL L.
Premier bilan de la cytosine-arabinoside dans le traitement des leucémies aiguës .
LYON MED. 1971 , 7 , 3 , 195-199 .
37. FIERE D., BRYON P.A. , DECHAVANNE M., GUYON J.M., KAHIS , REVOL L.
Evolution thérapeutique de 63 leucémies aiguës myéloblastiques récentes .
LYON MED. 1971 , 225 , 3 , 225-228 .
38. FREI E., FREIREICH E.J., GEMANE E., PINKEL D., HOLLAND J.F., SELAWRY O., HAURANI F., SPURR C., HAYES D.M., JAMES G.W., ROTHBERG H., SODEE D.B., RUNDLES R.W., SCHROEDER L.R., HOOGSTADT B., WOLMAN J., TRAGGIS D.G., COOPER T., GENDRE B.R., EBAUGH F., TAYLOR R.
Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukaemia : 6-mercaptopurine and methotrexate.
BLOOD 1961 , 18 , 431-454 .

39. FREIREICH E.J., BODEY J.P., HART S., RODRIGUEZ V., WHITECAR J.P., FREI E.
Remission induction in adults with myelogenous leukaemia .
RECENT RESULTS IN CANCER RESEARCH , 1970 , 30 , 85 .
40. GEE T.S., YU K.P., CLARKSON B.D.
Treatment of **adult** acute leukaemia with arabinosyl-cytosine and thioguanine .
CANCER 1969 , 23 , 5 , 1019-1032 .
41. GLUCKMAN E.
Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques .
LES LIBERTES MEDICALES , mars 1972, 3, 3 , 77-80.
42. GLUCKMAN E., BASCH A. , VARET B. , DREYFUS B.
Combination chemotherapy with cytosine arabinoside and rubidomycin in 30 cases of acute granulocytic leukaemia .
CANCER 1973 , 31 , 487 .
43. GUNZ F. , HOUGH
Acute leukaemia over the age of fifty : a study of its incidence and history .
BLOOD 1956 , 11 , 882 .
44. HAMILTON FAIRLEY G.M.
The treatment of acute myeloblastic leukaemia .
BRITISH J. HAEMATOL . 1971 , 20 , 567-570 .
45. HALIKOWSKI B., CYKLIS R., ARMATA J., GARWICZ S., WYSZKOWSKI J. , GARAPICH M.
Cytosine arabinoside administered intrathecally in cerebromeningeal leukaemia .
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1970 , 59 , 164-168 .
46. HARDISTY R.M.
The treatment of acute leukaemia .
THE PRACTITIONER , january 1970 , 204, 127-135 .
47. JACQUILLAT C., SCHAISON G., WEIL M., GEMON M.F., LOISEL J.P.
Traitement des leucémies aiguës .
MEDECINE EUROPEENNE , 1972 , 27-34 .

48. JACQUILLAT C., WEIL M., GEMON M.F.
 Traitement des leucémies aiguës .
 REV. MED. DIJON , 1973 , 8 , 8 , 555-568.

49. JACQUILLAT C., WEIL M., GEMON M.F.
 Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques .
 SEM. HOP. PARIS (thér.) 1973 , 49 , 3, 221-225 .

50. JACQUILLAT C., WEIL M., GEMON M.F., IZRAEL V., SCHAISON G.,
 AUCLERC G., ABLIN A.R., FLANDRIN G., TANZER J., BUSSEL A.,
 WEISGERBER C., DRESCH C., NAJEAN Y., GOUDEMAN M., SELIGMAN
 M., BOIRON M., BERNARD J.
 Evaluation of 216 four year survivors of acute leukaemia .
 CANCER 1973 , 32 , 286 .

51. KREITER H., BEGEMANN H., RASTETTER J.
 Erfahrungen mit Daunomycine und Cytosin Arabinosid bei der Behand-
 lung akuter myeloisher Leukämien .
 MED. KLINIK , 1968 , 51 , 2058-2066 .

52. LEVI J.A., VINCENT P.C., GUNZ F.W.
 Combination chemotherapy of adult acute non lymphoblastic leukaemia .
 ANN. INTERN. MED. 1972 , 76 , 397-403 .

53. MATHE G. et coll.
 Essai de traitement des leucémies aiguës et de la maladie de Hodgkin
 par la rubidomycine ou daunomycine , seule ou en association .
 SEM. HOP. PARIS , 1967 , 32 , 2018 .

54. MATHE G. et coll.
 Approches immunologiques du traitement des leucémies . Premiers
 résultats chez l'homme .
 NOUV. REV. FRANC. HEMAT. , 1967 , 7 , 721-738 .

55. MATHE G.
 Traitement des leucémies aiguës selon une stratégie combinant
 chimiothérapie et immunothérapie .
 MEDECINE et HYGIENE , mars 1970 , 21 , 21-31 .

56. MATHE G., POUILLART P., STERÉSCU M., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., HAYAT M., AMIEL J.L., DE VASSAL F., LAFLEUR M.
Une classification des leucémies aiguës .
ANN. MED. INTERNE , mai 1972 , 123 , 5 , 487-489 .
57. MATHE G., SCHWARZENBERG L. , POUILLART P.
Les médicaments anticancéreux .
NOUV. PRESSE MED. juin 1972 , 1 , 26 , 1781-1788 .
58. MAURICE P.A.
Le traitement des leucémies .
ACTUA , 1973 , 5 , 79 , 43-48 .
59. NAJEAN Y., JACQUILLAT C., WEIL M., TANZER J., BOIRON M.
Orientations actuelles de la chimiothérapie des leucémies aiguës .
VIE MED. 1967 , 48 , 949 .
60. ROSENTHAL D.S., MOLONEY W.C.
The treatment of acute granulocytic leukaemia in adults
NEW ENGLAND J. MED. 1972 , 286 , 1176 .
61. SEMAN G.
Classification des leucémies .
LA REVUE DE MEDECINE , février 1970 , 6 , 327-333 .
62. SCHWARZENBERG L. , MATHE G., HAYAT M. , DE VASSAL F., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.R., ROSENFELD C., JASMIN C.
Essai de traitement des leucémies aiguës par la cytosine arabinoside selon la méthode de Skipper .
NOUV. REV. FRANC. HEMAT. 1969 , 9 , 199-204 .
63. SIMON M.
Le traitement des leucémies aiguës par la rubidomycine .
Thèse MONTPELLIER 1968 .
64. WEIL M., JACQUILLAT C., BOIRON M., BERNARD J.
Combination of arabinoside cytosine, methyl-glyoxal bis guanyl-hydrazone, 6-mercaptopurine, prednisone in the treatment of acute myelocytic leukaemia .
EUROP. J. CANC. 1969 , 5 , 3 , 271-275 .

65. WHITECAR J.P., BODEY G.P., FREIREICH E.J.

Combination chemotherapy of adult acute leukaemia .
PROC. AM. ASSOC. CANCER RES. 1970 , 11 , 83 .
